

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
PNEUMOLÓGICAS

Dissertação

**Características dos pacientes com
tuberculose pulmonar com baciloscopia
negativa em uma região com alta prevalência
de tuberculose e HIV**

Leandro Cruz Campos

Porto Alegre, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
PNEUMOLÓGICAS

**Características dos pacientes com
tuberculose pulmonar com baciloscopia
negativa em uma região com alta prevalência
de tuberculose e HIV**

Leandro Cruz Campos

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Pneumologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Prof^a Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, 2016.

CIP - Catalogação na Publicação

Campos, Leandro Cruz

Características dos pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em uma região com alta prevalência de tuberculose e HIV / Leandro Cruz Campos. -- 2016.

56 f.

Orientadora: Denise Rossato Silva.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Tuberculose. 2. Diagnóstico e Tratamento. 3. Radiografia de Tórax. 4. Microscopia baciloscópica. 5. Baciloscopia negativa. I. Silva, Denise Rossato, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

**"Todos os indivíduos têm potencial
para ser criativos,
mas só serão se quiserem".
(Howard Gardner)**

À minha amada esposa, Isabel Mendes Ourives Campos, que muito tem-me ensinado em diversas áreas do pensamento, principalmente no que se refere às inteligências múltiplas e como lidar com cada forma de pensar ou agir. Durante toda a trajetória do Mestrado, dedicou-me seu tempo, carinho e paciência, ensinando-me a focar. E com seu exemplo de dedicação ao ensino dos pequenos, despertou-me o desejo de continuar. Obrigado por ser tão amável e idônea.

AGRADECIMENTO

À minha orientadora Prof^a Denise Rossato Silva, por não desistir, quando dei-lhe todos os motivos para tal; pela paciência, dedicação, conhecimento e humildade. A todos os professores e doutores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, "por nos brindarem" com conhecimento e experiência; ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), pelo financiamento da publicação em revista internacional (PLOS One); a Denise Willers, pelas "aulas" de Microbiologia no laboratório; ao amigo Marcos Rocha, pela parceria e ajuda na organização dos dados, na fase da Coleta.

RESUMO

Introdução: A TB pulmonar com baciloscopia negativa (TPBN) representa 30-60% de todos os casos de TB. A mortalidade destes pacientes pode atingir 25% em populações com alta prevalência de infecção por HIV, e 10-20% da transmissão da TB, em níveis populacionais são atribuídos a casos de TPBN. **Métodos:** Um estudo retrospectivo foi desenvolvido para avaliar as características epidemiológicas, clínicas e radiológicas de pacientes com TPBN e comparar com pacientes diagnosticados como tendo TB pulmonar com baciloscopia positiva (TPBP). Todos os pacientes adultos (≥ 18 anos) com cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*, e diagnóstico de TB pulmonar foram incluídos no estudo. **Resultados:** 198 pacientes preencheram os critérios do estudo (cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*) e foram incluídos na análise. Destes, 69 (34,8%) tiveram cultura positiva (TPBP) e 129 (65,2%) cultura negativa (TPBN). Numa análise univariada, tosse, dispneia e hemoptise foram menos frequentes nos pacientes com baciloscopia negativa, em comparação com os com TPBP. Num modelo multivariável, não ter tosse e não ter padrão radiológico típico de TB foram características independentemente associadas com o diagnóstico de TPBN. **Conclusões:** Encontramos uma prevalência muito alta de TPBN entre pacientes com TB, num local com alta prevalência de TB e HIV. A ausência de tosse na presença de outros sintomas sugestivos de TB, e não ter padrão radiológico típico de TB foram preditores independentes para TPBN.

Palavras-chave: Tuberculose; Diagnóstico; Tratamento; Radiografia de Tórax; Microscopia baciloscópica; Baciloscopia negativa.

ABSTRACT

Introduction: Smear-negative pulmonary TB (SNPT) represents 30-60% of all pulmonary TB cases. The mortality of these patients can reach 25% in populations with high prevalence of HIV infection, and 10-20% of TB transmission at the population level are attributable to SNPT cases. **Methods:** We conducted a retrospective study to evaluate epidemiological, clinical, and radiological characteristics of patients with SNPT and to compare these with patients who were diagnosed as having *smear-positive pulmonary TB* (SPPT). All adult patients (≥ 18 years old) with a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*, and a diagnosis of pulmonary TB were included in the study. **Results:** 198 patients met the inclusion criteria (positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*) and were included in the analysis. Of these patients, 69 (34,8%) were smear positive (SPPT) and 129 (65,2%) were smear negative (SNPT). In univariate analysis, cough, dyspnea, and hemoptysis were less frequent in SNPT patients in comparison with SPPT patients. In a multivariate model, having no cough and no radiographic pattern typical of TB were the characteristics independently associated with a diagnosis of SNPT. **Conclusions:** We found a very high prevalence of SNPT among patients with TB in a setting with high TB and HIV prevalence. The absence of cough in the presence of other symptoms suggestive of TB, and having no radiographic pattern typical of TB were independent predictors of SNPT.

Keywords: Tuberculosis; Diagnosis; Treatment; Chest radiography; Smear microscopy; Smear-negative

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR = BACILO ÁLCOOL-ÁCIDO RESISTENTE

BAC = BUSCA ATIVA DE CASOS

BPC = BUSCA PASSIVA DE CASOS

BTB = BIÓPSIA TRANSBRÔNQUICA

HIV = VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

LBA = LAVADO BRONCOALVEOLAR

LJ = LOWENSTEIN-JEHNSEN

OMS = ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

ONU = ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS

RX = RADIOGRAFIA (ou RAIOS-X)

SIDA = SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

TB = TUBERCULOSE

TPBN = TUBERCULOSE PULMONAR COM BACILOSCOPIA NEGATIVA

TPBP = TUBERCULOSE PULMONAR COM BACILOSCOPIA POSITIVA

WHO = WORLD HEALTH ORGANIZATION

ZN = ZIEHL-NEELSEN

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Coeficiente de Mortalidade por Tuberculose no Brasil	15
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de Bacilos Observados x Registro dos Resultados 21

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1.	Tuberculose.....	14
2.1.1.	Definição	14
2.1.2.	Epidemiologia	15
2.1.2.1.	Epidemiologia no Mundo.....	15
2.1.2.2.	Epidemiologia no Brasil.....	16
2.1.2.3.	Epidemiologia no Rio Grande do Sul e em Porto Alegre	17
2.1.2.4.	Epidemia de SIDA e a Tuberculose	17
2.1.3.	Patogênese	18
2.1.4.	Diagnóstico	19
2.1.4.1.	Sintomas e Sinais	19
2.1.4.2.	Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar.....	21
2.1.4.3.	Diagnóstico Microbiológico	22
2.1.4.4.	Diagnóstico Radiológico.....	24
2.1.5.	Tuberculose Pulmonar com Baciloscopia Negativa (TPBN)	25
3.	JUSTIFICATIVA	27
4.	OBJETIVO	28
5.	REFERÊNCIAS	29
6.	ARTIGO PUBLICADO	35
7.	CONCLUSÕES	55
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que um terço da população mundial está infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que é a causa de aproximadamente oito milhões de novos casos e três milhões de mortes por ano¹. Em várias regiões do mundo a tuberculose ainda é a principal causa de morte por um agente infeccioso isoladamente².

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a tuberculose é um importante problema de saúde pública. Ações do Ministério da Saúde vem tentando controlar esse problema, mas a média anual de casos novos chega a 85 mil casos e provoca aproximadamente 5.000 mortes por ano^{3,4}.

As metas do milênio para tuberculose pactuadas pela Organização das Nações Unidas visam reduzir as taxas de incidência e de mortalidade em 50% até 2015⁵. Assim, as ações para o controle da tuberculose no Brasil têm como meta diagnosticar pelo menos 90% dos casos esperados e curar pelo menos 85% dos casos diagnosticados. A expansão das ações de controle para 100% dos municípios complementa o conjunto de metas a serem alcançadas⁶.

O sintoma mais comum da TB é a presença de tosse, que pode ser não produtiva no início da doença, entretanto, com o desenvolvimento de inflamação e necrose do tecido pulmonar, a produção de secreção e a consequente expectoração, torna-se frequente. A febre também é um sintoma prevalente na tuberculose e sua frequência pode variar de 37% a 80%. A perda de peso também determina um importante sintoma para um quadro de TB ativa⁷.

A hemoptise, sangramento das vias pulmonares, é rara e nem sempre indica a presença de tuberculose ativa. A dispnéia aparece geralmente quando há envolvimento de uma grande área pulmonar⁸.

O diagnóstico de tuberculose pulmonar se dá a partir de uma cultura positiva do complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou a presença de dois BAAR positivos ou um BAAR positivo associado à radiografia de tórax sugestiva de TB ou histopatologia com granuloma, com ou sem necrose de caseificação, em paciente com suspeita clínica⁵. O curso da doença depende da interação entre a resposta do hospedeiro e do organismo. A defesa do hospedeiro contra o bacilo da tuberculose se dá por meio principalmente por macrófagos e linfócitos T⁹.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tuberculose

2.1.1 Definição

Tuberculose é uma doença causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium Tuberculosis*, identificada em 1882 por Robert Koch e que geralmente acomete os pulmões, mas pode se manifestar em outros órgãos e sistemas¹⁰.

A Tuberculose Pulmonar (TB), além de ser a manifestação mais frequente, é responsável por altas taxas de mortalidade intra-hospitalar, principalmente quando associada a infecções como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)¹¹. Os bacilos responsáveis pela doença provocam reação tecidual nos pulmões, caracterizada por invasão do tecido infectado por macrófagos e isolamento da lesão por tecido fibroso, formando o denominado tubérculo. Se esse processo de isolamento da lesão falhar, no caso de a doença não ser tratada, ocorre disseminação dos bacilos formando grandes cavidades nas áreas pulmonares, reduzindo a quantidade de tecido funcional¹².

A doença se espalha pelo ar, através de gotículas expelidas pelo escarro ou tosse de pessoas infectadas pelo bacilo *M. Tuberculosis*. Há uma estimativa global de que uma parcela relativamente pequena da população infectada pelo bacilo venha a desenvolver TB; entretanto a maior probabilidade de desenvolver TB é encontrada entre os que estão concomitantemente infectados pelo HIV¹³.

2.1.2 Epidemiologia

2.1.2.1 Epidemiologia no Mundo

A TB é um importante problema de saúde pública no mundo, particularmente em países de baixa e média renda. Estima-se que um terço da população mundial está infectado pelo *M. tuberculosis*¹⁴.

Desde o momento em que a TB passou a ser reconhecida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma emergência global, e foi inserida nas políticas de saúde internacionais, com o apoio da Organização das Nações Unidas (ONU), os coeficientes de prevalência e de mortalidade reduziram, de forma que o panorama mundial da TB no mundo, melhorou¹⁵.

No ano de 2000, a OMS agrupou 22 países que lideravam 80% dos casos de TB, com o objetivo de estabelecer um maior controle das notificações e concentrar esforços no combate à tuberculose. Desde então, 43 milhões de pessoas foram salvas, através de diagnósticos efetivos e tratamentos corretos. Apesar disso, o número de doentes por TB é, ainda, inaceitavelmente alto. Em 2014, houve 9,6 milhões de novos casos de TB e, segundo a OMS, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem livrar a grande maioria das pessoas com TB da morte. A partir de 2016, a meta é acabar com a epidemia global de TB implementando novas estratégias que visam reduzir drasticamente o número de mortes, reduzir mais da metade do número de casos novos e impedir os gastos familiares com tratamentos para TB¹³.

No dia 24 de Março de 2015, Dia Mundial da Tuberculose, a OMS convocou os governantes das principais comunidades afetadas, e parceiros internacionais para aderirem à *WHO's End TB Strategy* para buscar, tratar e curar todos os

doentes. Essa Estratégia, lançada pela OMS, vislumbra um mundo livre de TB, sem mortes, doença e sofrimento. Estabelece alvos e medidas para que os governantes e parceiros providenciem centros de tratamento e cuidado, promovam políticas e sistemas focados na prevenção e cuidado, e concentrem os esforços nas pesquisas e inovações tecnológicas para acabar com a epidemia e erradicar a TB no mundo¹³.

2.1.2.2 Epidemiologia no Brasil

Estima-se que, no ano de 2014, na região das Américas, morreram 23 mil pessoas por TB e 280 mil ficaram doentes. Apesar do aumento na detecção de casos nos últimos anos, aproximadamente 65 mil doentes não são diagnosticados, o que dificulta a erradicação da doença¹⁴. No continente americano, o Brasil é o único país com alta carga da doença e, juntamente com outros 21 países, concentra 80% de todos os casos no mundo¹⁵.

O Brasil ocupa a 18ª posição em carga de TB, representando 0,9% dos casos estimados no mundo e 33% dos estimados para as Américas. Os coeficientes de mortalidade e de incidência foram reduzidos em 38,9% (3,6 para 2,2/100 mil hab.) e 34,1% (51,8 para 34,1/100 mil hab.), respectivamente, de 1990 até 2014. Com esses resultados, o país vem cumprindo as metas internacionais, mesmo que ainda tenham sido registrados, entre 2005 e 2014, uma média de 70 mil casos novos e 4.400 mortes por TB, por ano. A Figura 1 ilustra esse panorama, de 2004 a 2014¹⁵.

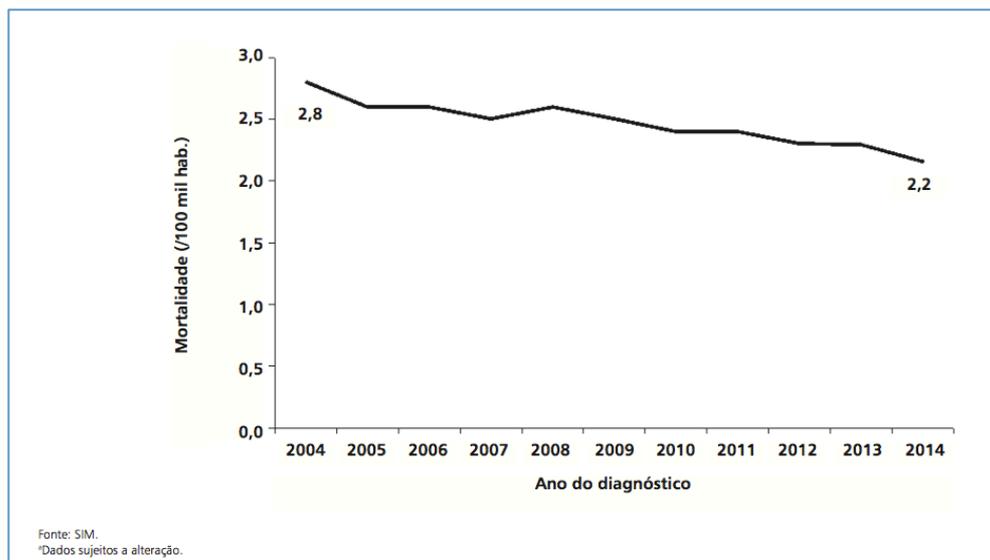


Figura 1 - Coeficiente de Mortalidade por Tuberculose no Brasil, 2004 a 2014¹⁵.

2.1.2.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

Porto Alegre está entre as quatro capitais com maior incidência da doença, ao lado de Recife, Manaus e Cuiabá. Em 2015, foram 102 casos a cada 100 mil habitantes¹⁵. O abandono do tratamento é a principal causa das mortes. O índice de desistência, hoje, chega a 26,2%, o que faz com que o índice de cura seja de apenas 58%. A doença pode atingir qualquer classe social e raça (é mais presente em indivíduos negros), mas a maioria dos que abrem mão do tratamento são pessoas muito pobres, como moradores de rua e os infectados com HIV¹⁷.

2.1.2.4 Epidemia de SIDA e a Tuberculose

A tuberculose ativa em pessoas que vivem com HIV/Aids é a condição de maior impacto na mortalidade por Aids e por TB no país. Frequentemente o diagnóstico da infecção pelo HIV ocorre durante o curso da tuberculose¹⁸.

Entre as intervenções preconizadas pelo Ministério da Saúde para controle da coinfeção TB-HIV, destaca-se a testagem oportuna para HIV para todos os portadores de TB, por meio do teste rápido. Recomenda-se também como diretriz nacional o diagnóstico precoce da tuberculose, o tratamento da TB ativa e da infecção latente e o início oportuno da terapia antirretroviral^{18,19}.

2.1.3 Patogênese

A tuberculose se transmite de pessoa a pessoa, sem vetores ou outros intermediários. A perpetuação da doença se dá a partir do portador de tuberculose com doença pulmonar ativa (muitas vezes cavitária) para o contato sadio (normalmente alguém do seu convívio próximo) através da transmissão aérea por aerossol produzido por tosse, espirro ou fala, contendo nos núcleos sólidos ou nos núcleos de Wells uma ou duas micobactérias infectantes. No entanto, devido à sua permanente exposição aos potenciais insultos presentes no ar que respiramos, o aparelho respiratório desenvolveu, ao longo da evolução, mecanismos inespecíficos de contenção, como a depuração mucociliar. Esses mecanismos permitem que grande parte dos bacilos aspirados seja contida na porta de entrada. Adicionalmente, os poucos bacilos que escapam dessa barreira física de contenção enfrentam os mecanismos alveolares, sendo a fagocitose pelos macrófagos alveolares o mais importante. Ainda assim, se lograrem escapar desses poderosos mecanismos, os bacilos entram em multiplicação, constituindo o cancro de inoculação ou complexo de Gohn, a partir do qual se faz a disseminação linfática e a inflamação do gânglio regional, constituindo o chamado complexo primário. A partir da disseminação por via sanguínea, bacilos se instalam em outros órgãos até o surgimento, de duas a três semanas após o evento inicial, da imunidade

adquirida ou adaptativa, na qual a resposta de defesa é especificamente dirigida contra componentes do agente agressor, no caso, o *M. tuberculosis*²⁰.

A fagocitose do bacilo de Koch pelo macrófago alveolar é o fator desencadeante de todos os mecanismos imunopatológicos da tuberculose. O macrófago pode destruir a bactéria mas, se não o fizer, a bactéria multiplica-se, iniciando-se uma lesão em nível pulmonar ou em localizações secundárias, se o macrófago transportar a micobactéria através da circulação linfática ou sanguínea. Cerca de duas semanas após o início da infecção, há o desenvolvimento de uma resposta imune, detectada por uma positividade no teste cutâneo à tuberculina. No indivíduo suscetível, e que desenvolve doença, esta resposta imune leva a uma intensa inflamação, destruição celular, necrose caseosa e formação de cavidades. Pelo contrário, no indivíduo resistente e que não desenvolve doença (>90%), a infecção é controlada no estágio assintomático. O controle desta infecção crônica resulta de um equilíbrio permanente do hospedeiro e a micobactéria. Num pequeno número de indivíduos, pequenas perturbações levam à transformação da infecção em doença, por reativação de bactérias previamente “adormecidas” nos granulomas (reativação endógena da tuberculose)²¹.

2.1.4 Diagnóstico

2.1.4.1 Sinais e Sintomas

Os principais sintomas e sinais da tuberculose são: tosse, expectoração, febre vespertina, sudorese noturna abundante, emagrecimento acentuado, fraqueza, anorexia, hemoptise, dor torácica moderada. Esses “marcadores”, associados a uma radiografia de tórax “típica de tuberculose”, permitem o

diagnóstico presuntivo da doença, mesmo quando a pesquisa por bacilos de Koch no escarro é negativa²².

A tosse persistente, que pode durar mais de duas semanas, é o sintoma mais precoce da TB, mas geralmente esse, juntamente com a expectoração, que surge a seguir com a doença, não são levados em consideração pela pessoa, fazendo com que demore a procurar uma unidade de saúde, logo no início^{21,22}. Cerca 90% dos doentes com TB pulmonar com baciloscopia positiva (TPBP) desenvolvem uma tosse desde o início da doença. Contudo, a tosse não é exclusiva. A tosse é frequente em fumantes e em doentes com infecções agudas respiratórias. A maioria das infecções respiratórias agudas se resolvem em 3 semanas. Portanto um doente com tosse há mais de dois ou três semanas é suspeito de ter TB e deve submeter expectoração para exame microscópico²³.

Outros sintomas também são característicos da tuberculose. A febre, ao contrário da pneumonia aguda, não é elevada, ocorrendo à tarde ou no início da noite. Pela madrugada, o doente apresenta profusa sudorese, necessitando, muitas vezes, trocar a roupa. O emagrecimento é rápido e intenso. Existem casos de perda de 4-6 kg em dois meses. A anorexia é muito comum. A fraqueza é significativa, embora a necessidade de reagir vença esse sintoma. A dor torácica nem sempre está presente na forma pulmonar e, quando ocorre, é moderada e contínua. A dor aguda, forte e inspiratória dependente indica derrame pleural. A dor intensa não respiratória dependente geralmente não é causada por tuberculose e, se o doente é fumante, temos que considerar a hipótese de neoplasia pulmonar. Escarros com sangue e hemoptise franca, embora menos frequentes, são os sintomas que mais rapidamente levam o paciente à consulta médica. A hemoptise grave pode levá-lo também à morte. A dispneia, na maioria das vezes, é inexistente ou discreta²².

A perda de peso e a febre são mais frequentes nos doentes com TB e HIV positivos do que nos doentes HIV negativos. Inversamente, a tosse e hemoptises são menos frequentes nos doentes com TB e HIV positivos do que nos doentes HIV negativos. Provavelmente isto é devido a haver menos cavitação, inflamação e irritação endobrônquica nos doentes HIV positivos. Já os sinais físicos não são específicos. Eles não ajudam a distinguir a TB de outras doenças pulmonares. Podem ser sinais gerais como a febre, taquicardia e hipocratismo digital. Os sinais torácicos (auscultados com o estetoscópio) incluem crepitanes, sibilos, estertores, sopro tubário e sopro anfórico. Muitas vezes não há alterações na ausculta do tórax²³.

2.1.4.2 Busca de Casos de Tuberculose Pulmonar

As clássicas estratégias de detecção de casos são a busca passiva de casos (BPC) e a busca ativa de casos (BAC). A BPC é definida como uma estratégia na qual a identificação do caso acontece quando o indivíduo sintomático toma a iniciativa de procurar o serviço de saúde para o diagnóstico. Embora a BPC seja o método de detecção de casos preconizado pela OMS, esse método tem resultado em diagnóstico tardio e, conseqüentemente, num período de tempo de transmissão mais longo²⁴.

Na BAC, a iniciativa de detecção dos casos de tuberculose parte do serviço de saúde. A lógica por trás desse conceito reside no fato de que cabe ao serviço de saúde a adoção de uma abordagem pró-ativa para identificar oportunamente os casos infecciosos responsáveis pela perpetuação da transmissão da doença no ambiente, e, assim, colocá-los em tratamento o mais precocemente possível²⁴.

2.1.4.3 Diagnóstico Microbiológico

No caso da suspeita de TB pulmonar, a pessoa deve submeter 3 amostras de expectoração para microscopia direta. As possibilidades de se encontrar bacilos da TB são maiores com 3 amostras do que com 2 ou 1 amostra. As secreções acumulam-se nas vias aéreas ao longo da noite. Assim uma amostra de expectoração colhida de manhã cedo tem mais chances de ter bacilos da TB do que uma colhida mais tarde. Pode ser difícil para um doente ambulatorial providenciar 3 amostras de expectoração de manhã cedo. Por isso, na prática, recomenda-se que o doente forneça uma amostra imediata (amostra 1), sob supervisão, no momento em que se apresenta na unidade sanitária e leve para casa um escarrador para uma amostra matinal colhida na manhã do dia seguinte (amostra 2). O doente traz a amostra matinal colhida cedo de manhã e já providencia outra amostra imediata (amostra três), sob supervisão²⁴.

As micobactérias são “Bacilos Álcool-Ácido Resistentes” (BAAR). O invólucro seroso da micobactéria retém um corante de anilina (ex. carbol fucsina) mesmo depois da descoloração com ácido e álcool. Esta técnica de coloração do esfregaço em lâminas detecta os BAAR, e é chamada de coloração de Ziehl-Neelsen (ZN). O número de bacilos observados num esfregaço reflete a gravidade da doença e a infecciosidade dos doentes. Dessa forma, a Tabela 1 ilustra o Registro desses resultados²⁴.

A microscopia da expectoração para o bacilo de Koch é positiva quando existem pelo menos 10.000 microorganismos por 1 ml de expectoração; e as taxas de baciloscopia positiva em doentes com TB/HIV dependem do grau de imunodeficiência²⁴.

A realização de cultura de escarro possibilita a identificação da presença do

M. tuberculosis. Esse exame é a primeira parte de um processo que detecta a resistência aos medicamentos utilizados para o tratamento da TB. Para os casos de recidiva ou de reingresso após abandono, que já realizaram algum tipo de tratamento prévio, a realização de cultura pode auxiliar na identificação precoce de casos de resistência às drogas administradas²⁵. O meio de cultura habitual, para esses casos, é o Lowenstein Jensen (LJ), embora meios de cultura líquidos e sistemas automáticos sejam também usados em laboratórios mais sofisticados²⁴.

Tabela 1 - Número de Bacilos Observados no Esfregaço x Registro dos Resultados.

Número de Bacilos Observados no Esfregaço		Registro dos Resultados
Nenhum	BAR por 100 campos	0
1-9	BAR por 100 campos	raros
10-99	BAR por 100 campos	+
1-10	BAR por campo	++
>10	BAR por campo	+++

O *M. tuberculosis* é um microorganismo de crescimento lento, e leva muitas vezes entre 6-8 semanas para que a cultura se torne positiva. Portanto, os resultados da cultura podem não ajudar a estabelecer um rápido diagnóstico individual, embora possam ser úteis retrospectivamente. Temos que considerar também a necessidade de infraestrutura e as qualificações técnicas de modo a manter um serviço de cultura micobacteriana. A maioria dos países em desenvolvimento possui um ou dois laboratórios micobacterianos de referência onde as culturas e os testes de sensibilidade podem ser feitos. Contudo, a maioria dos hospitais não têm serviços de cultura da TB facilmente acessíveis.

2.1.4.4 Diagnóstico Radiológico

A radiografia (RX) do tórax constitui, em muitas ocasiões, a primeira abordagem diagnóstica em Pneumologia, não apenas por seu baixo custo e facilidade de realização, mas, sobretudo, pelas inúmeras informações que proporciona quando criteriosamente avaliada. Outro método de imagem que já ocupa um papel de destaque e cada vez mais se consolida como ferramenta diagnóstica indispensável é a tomografia computadorizada. Vários estudos têm demonstrado a superioridade da tomografia sobre a radiografia na detecção de alterações torácicas. Em relação ao diagnóstico da tuberculose, a técnica tomográfica de alta resolução cada vez mais exerce papel definidor, pois permite demonstrar, com notoriedade, alterações parenquimatosas antes apenas acessíveis à anatomopatologia²⁶.

O primeiro teste de rastreio para os suspeitos de TB é o exame direto da expectoração. Na maioria dos casos de TB com Baciloscopia Positiva não é necessário o RX do tórax. Entretanto, nos poucos casos de TB com baciloscopia positiva em que o RX de tórax é necessário, as indicações são as seguintes: (a) suspeita de complicações no doente dispneico, necessitando de um tratamento específico, (ex. pneumotórax, derrame pericárdico ou derrame pleural); (b) hemoptises frequentes ou graves (para excluir as bronquiectasias ou aspergiloma); (c) apenas uma baciloscopia positiva de um total de três (neste caso, um RX tórax anormal é um critério adicional necessário para o diagnóstico de TB com baciloscopia positiva)²⁴. Em caso de baciloscopias negativas, o doente que continua a tossir após o curso de antibióticos de amplo espectro, e que tenha tido pelo menos duas (e de preferência três) baciloscopias negativas, precisa de RX de tórax, se ainda suspeitar-se de TB²⁴.

Os achados radiográficos são classificados em "padrão clássico" e "atípico". O padrão clássico é mais frequente nos HIV negativos e o padrão atípico mais frequente nos doentes HIV positivos. O "padrão clássico" compõe infiltrados nos lobos superiores, infiltrados bilaterais, cavitação, fibrose pulmonar e retração. O "padrão atípico" é composto por infiltrados intersticiais, linfadenopatia intratorácica, na maioria das vezes sem cavitação e parênquima de aspecto normal²⁴.

2.1.5 Tuberculose Pulmonar com Baciloscopia Negativa (TPBN)

Define-se como tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa (TPBN) aquela na qual o paciente tem pelo menos duas amostras de escarro negativas, RX sugestivo e/ou ausência de resposta clínica ao tratamento com antimicrobianos, exceto fluorquinolonas. Nos casos em que não é possível coletar o escarro espontaneamente ou naqueles com baciloscopia negativa, o escarro induzido ou a broncoscopia com coleta de amostra de lavado broncoalveolar (LBA) e/ou biópsia transbrônquica (BTB) podem ser utilizados²⁷.

O principal objetivo da vigilância epidemiológica é identificar as possíveis fontes de infecção. Para tanto, deve ser realizada investigação epidemiológica entre os contatos de todo caso novo de tuberculose e, prioritariamente, nos que convivam com doentes bacilíferos, devido ao maior risco de infecção e adoecimento que esse grupo apresenta. O grande problema é quando os doentes com TPBN não iniciam o tratamento adequado e, nos seus respectivos círculos de convivência, expõem outros indivíduos ao mesmo risco. Por causa disso, torna-se importante conhecer as características clínicas de maior prevalência nesses indivíduos, a fim de evitar, diminuir e até mesmo erradicar a propagação do bacilo²⁷. O algoritmo para o diagnóstico da TPBN deve incluir pesquisa pelo HIV, bem como o grau de gravidade da doença e a solicitação precoce de radiografia de

tórax. Métodos mais rápidos, simples e precisos de detecção do bacilo devem ser estudados e aprimorados, a fim de alcançar todas as localidades, inclusive as de mais difícil acesso²⁸.

Em pacientes HIV positivos, o diagnóstico da TPBN é um desafio ainda maior. As taxas de mortalidade são maiores entre doentes coinfetados por TB-HIV. O início precoce do tratamento com ARV's é efetivo, porém o tempo necessário para identificar uma baciloscopia negativa, geralmente é longo demais, inclui inúmeras consultas e exames repetitivos, que, na maioria das vezes, retardam o início do tratamento²⁹.

Além disso, muitos hospitais de referência são diariamente confrontados com mais casos de TPBN do que recursos de que dispõem para atender³⁰, e isso é um problema que as equipes de saúde têm enfrentado frequentemente³¹, pois geram outras adversidades, como por exemplo, iniciar o tratamento inapropriadamente, expondo o paciente a efeitos adversos como hepatite medicamentosa³².

Alguns estudos têm concentrado esforços para desenvolver ferramentas e escores que auxiliem no diagnóstico mais rápido e eficiente da TPBN³³. Apesar de serem de fácil acesso, e facilmente aplicáveis, baseiam suas premissas em achados clínicos e padrões radiológicos; inferem a probabilidade de TB e auxiliam na decisão pelo tratamento ou sugerem a realização de novos exames³⁴. Mesmo assim, tais escores precisam ser validados de acordo com a localidade, baseado na prevalência, incidência e mortalidade de cada região³⁵.

Sendo assim, para evitar atrasos desnecessários na realização do correto diagnóstico, os casos de TPBN podem ser diagnosticados com base em evidências clínicas e achados radiológicos, evitando, também, que haja demora no início do tratamento³².

3 JUSTIFICATIVA

Para o diagnóstico da TB, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que seja utilizada inicialmente a baciloscopia de escarro. Entretanto, essa não é uma técnica sensível, e somente 57% dos novos casos de TB pulmonar notificados em 2010 tinham baciloscopia positiva⁵.

A cultura para micobactérias tem rendimento diagnóstico superior ao da baciloscopia direta no escarro, porém, por ser consideravelmente mais demorada em seus resultados - cerca de 2 a 8 semanas - é menos prática na rotina diária de atendimento dos casos e para a tomada de decisão terapêutica. Dessa forma, muitas vezes o tratamento é realizado empiricamente baseado em critérios clínico-radiológicos e pode resultar em custos e toxicidades desnecessários¹⁹.

A TPBN representa 30-60% dos casos de TB, conforme a região²⁰. No Brasil, 24% a 30% dos casos de TB pulmonar entre os adultos são TPBN²¹. A mortalidade desses pacientes pode chegar até 25% em populações com alta prevalência de infecção pelo HIV, o que pode ser em grande parte consequência do atraso no diagnóstico^{22,23}.

Além disso, embora os pacientes com baciloscopia positiva sejam considerados mais infectantes, 10-20% das transmissões de TB em nível populacional são atribuíveis a casos de TPBN^{24,25,26}.

Portanto, visando evitar atrasos desnecessários na realização do correto diagnóstico, e iniciar o tratamento adequado em tempo hábil, os casos de TPBN podem ser diagnosticados com base nas características clínicas de cada paciente e confirmados através de padrões radiológicos³².

4 OBJETIVO

Descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas de pacientes com tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa numa região com alta prevalência de TB e HIV.

5. REFERÊNCIAS

1. Snider JDE, Montagne JRL. The neglected global tuberculosis problem: a report of the 1992 World Congress on Tuberculosis. *J Infect Dis* 1994; 169:1189-96;
2. BOLLELA Valdes R., Daisy N. Sato e Benedito A. L. Fonseca. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar *Rev. Saúde Pública*, 33 (3): 281-6, 1999 www.fsp.usp.br/~rsp;
3. BRASIL. Ministério da Saúde Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação epidemiológica. 2010;
4. Costa A.E. et al. Resposta imune humoral ao antígeno registros do mycobacterium tuberculosis Em pacientes com tuberculose e seus contatos domiciliares. *Rev. patol. trop*; 40(1): 23-34, jan.-mar. 2011;
5. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048;
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2010;
7. World Health Organization. TB/HIV Manual Clínico. 2ª Edição. Português. Geneva, 2005;
8. NOGUEIRA, C.R.Aspectos antropométricos, bioquímicos e sintomatológicos em mulheres com tuberculose pulmonar *Rev. Ciênc. Méd.* 15(4):281-288, jul./ago., 2006;
9. KIM HY *et al* .Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *RadioGraphics* 2001; 21:839–860;

10. CDC. Centers For Disease Control And Prevention. Tuberculosis. 2016. Disponível em: [<http://www.cdc.gov/tb/>]. Último acesso em abril de 2016.
11. Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PTR. Características clínicas e evolução de pacientes imunocomprometidos não HIV com diagnóstico intra-hospitalar de tuberculose. J Bras Pneumol. 2010; 36(4): 475-484.
12. Guyton, 2002; Tratado de Fisiologia Médica.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/]. Acessado em Abril de 2016.
14. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, Switzerland:WHO, 2011.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Vol. 47 - 2016.
16. Secretaria Municipal da Saúde. 2014. Disponível em: [http://www2.portoalegre.rs.gov.br/porta1_pmpa_novo/default.php?p_busca=tuberculose&x=0&y=0]. Acessado em Maio de 2016.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para o Manejo da coinfeção TB/HIV em serviços de atenção especializada em pessoas vivendo com HIV/Aids. Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_manejo_coinfeccao_tb_hiv.pdf]. Acessado em Maio de 2016.
18. Lapa e Silva Jr. Novos Aspectos da Patogenia da Tuberculose. Revista Pulmão RJ. 2012. Disponível em [http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/03.pdf]. Acessado em abril de 2016.

19. Siqueira HR. Enfoque Clínico da Tuberculose Pulmonar. Pulmão RJ. 2012. Disponível em: [http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/04.pdf]. Acessado em Maio de 2016.
20. Organização Mundial da Saúde. TB/HIV. Manual Clínico. Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar nos Adultos. OMS. 2005.
21. Soares ECC. Estratégias de Busca de Casos de Tuberculose. Pulmão RJ. 2012. Disponível em [http://www.sopterj.com.br/profissionais/_revista/2012/n_01/12.pdf]. Acessado em maio de 2016.
22. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados]. Acessado em Maio de 2016.
23. Capone D, Jansen JM, Lopes AJ et al. Diagnóstico por imagem da tuberculose. Disponível em [http://sopterj.com.br/profissionais/_revista/2006/n_03/07.pdf]. Acessado em: maio de 2016.
24. Jacomelli M, Silva PRAA, Rodrigues AJ, Demarzo E, Seicento M, Figueiredo VR. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia de escarro negativa. J Bras Pneumol. 2012;38(2):167-173
25. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.

26. World Health Organization, Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV prevalent and resource-constrained settings. Disponível em: [http://www.who.int/entity/tb/publications/2006/tbhiv_recommendations.pdf], Acesso em: Outubro de 2012.
27. Ministério da Saúde: Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011 [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2site_31_05_2011.pdf], Acesso em: setembro de 2012.
28. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P (2007) Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 369:2042–2049.
29. P MacPherson, et al., Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe, *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 October ; 15(10): 1390–1396.
30. Behr MA, Warren SA, Salamon H, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999;353:444-9.
31. Hernandez Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004;59:286-90.
32. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008;47:1135-42.

33. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF. 2005. Disponível em:
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf].
Acessado em maio de 2016.
34. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, Alidjinou K, Wachinou P, Anagonou S, et al. Smear-negative, culture positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 67–70.
35. Macpherson P, Dimairo M, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE, et al. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 1390–1396. doi: 10.5588/ijtld.11.0056
36. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, Alidjinou K, Wachinou P, Anagonou S, et al. Smear-negative, culture positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 67–70.
37. Basinga P, Moreira J, Bisoffi Z, Bisig B, Van den Ende J. Why are clinicians reluctant to treat smear negative tuberculosis? An inquiry about treatment thresholds in Rwanda. *Med Decis Making* 2007, 27:53–60.
38. Loh LC, Abdul Samah SZ, Zainudin A, Wong GL, Gan WH, Yusuf WS, et al. Pulmonary disease empirically treated as tuberculosis-a retrospective study of 107 cases. *Med J Malaysia* 2005, 60: 62–70.
39. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest* 2001, 120: 349–355.
40. Soto A, Solari L, Diaz J, Mantilla A, Matthys F, van der Stuyft P. Validation of a clinical-radiographic score to assess the probability of pulmonary

tuberculosis in suspect patients with negative sputum smears. PLoS One 2011, 6: e18486. doi: 10.1371/journal.pone.0018486.

41. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4: 97–107.

RESEARCH ARTICLE

Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence

Leandro Cruz Campos¹, Marcos Vinícius Vieira Rocha², Denise Maria Cunha Willers³, Denise Rossato Silva^{1,2,3*}

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil, **2** Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, **3** Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

* denise.rossato@terra.com.br



CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DR (2016) Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. PLoS ONE 11(1): e0147933. doi:10.1371/journal.pone.0147933

Editor: Claire Thorne, UCL Institute of Child Health, University College London, UNITED KINGDOM

Received: September 2, 2015

Accepted: January 11, 2016

Published: January 25, 2016

Copyright: © 2016 Campos et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All files are available from the Dryad database (accession number: [10.5061/dryad.ft8hs](https://doi.org/10.5061/dryad.ft8hs)).

Funding: This work was supported by FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Introduction

Smear-negative pulmonary TB (SNPT) represents 30–60% of all pulmonary TB cases. The mortality of these patients can reach 25% in populations with high prevalence of HIV infection, and 10–20% of TB transmission at the population level are attributable to SNPT cases.

Methods

We conducted a retrospective study to evaluate epidemiological, clinical, and radiological characteristics of patients with SNPT and to compare these with patients who were diagnosed as having smear-positive pulmonary TB (SPPT). All adult patients (≥ 18 years old) with a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*, and a diagnosis of pulmonary TB were included in the study.

Results

198 patients met the inclusion criteria (positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*) and were included in the analysis. Of these patients, 69 (34.8%) were smear positive (SPPT) and 129 (65.2%) were smear negative (SNPT). In univariate analysis, cough, dyspnea, and hemoptysis were less frequent in SNPT patients in comparison with SPPT patients. In a multivariate model, having no cough and no radiographic pattern typical of TB were the characteristics independently associated with a diagnosis of SNPT.

Conclusions

We found a very high prevalence of SNPT among patients with TB in a setting with high TB and HIV prevalence. The absence of cough in the presence of other symptoms suggestive of TB, and having no radiographic pattern typical of TB were independent predictors of SNPT.

Introduction

Pulmonary tuberculosis (TB) is still one of the most common infectious diseases in the world. It is the second leading cause of death from an infectious disease worldwide, after the human immunodeficiency virus (HIV) [1]. Brazil is ranked 16th among the 22 high-burden countries that collectively account for 80% of TB cases globally, with an incidence of 33.5 cases/100,000 inhabitants/year in 2014. The city of Porto Alegre has the highest incidence of TB in the country (99.3 cases/100,000 inhabitants/year in 2014), and 28.0% of TB patients are coinfecting with HIV [2].

For the diagnosis of TB, the World Health Organization (WHO) recommends initial smear microscopy for the detection of acid-fast bacilli. However, this is not a sensitive technique, and only 57% of new cases of pulmonary TB reported were smear-positive [1]. Sputum culture for mycobacteria has higher diagnostic yield in comparison with smear microscopy. Nevertheless, culture is more time-consuming in its results – the turn-around time is about 2-8 weeks – so it is less useful to guide the clinical decision-making process [3]. Thus the treatment is often carried out empirically, based on clinical criteria, and can result in unnecessary costs and toxicities.

Smear-negative pulmonary TB (SNPT) represents 30-60% of all pulmonary TB cases, according to region [4]. In Brazil, 24-30% of cases of pulmonary TB in adults are SNPT [5]. The mortality of these patients can reach 25% in populations with high prevalence of HIV infection, which may be largely related to delay in diagnosis [6,7]. Furthermore, although smear-positive patients are considered to be more infectious, 10-20% of TB transmission at the population level are attributable to SNPT cases [8-10].

As much as possible, patients should be correctly diagnosed for the early initiation of treatment for SNPT. On the other hand, the treatment of those without the disease should be avoided. In the absence of rapid, simple, and accurate TB diagnostic tools for SNPT, frequently occurring clinical features are significant in supporting the diagnosis of SNPT, especially in areas with high TB and HIV infection. The aim of this study was therefore to identify the prevalence and the epidemiological characteristics, clinical presentation, and radiological findings of patients with SNPT and to compare these with patients who were diagnosed as having smear-positive pulmonary TB (SPPT).

Methods

Study Design and Location

We conducted a retrospective study to evaluate epidemiological, clinical, and radiological characteristics of patients with SNPT and to compare these with patients diagnosed with SPPT. The study location was Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a general, tertiary care, university-affiliated hospital with 750 beds and approximately 29,000 hospitalizations/year. It is a reference center for HIV in south of Brazil. The ethics committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre has approved access to patient records on January 22nd, 2013 (number 13-0024). Patient confidentiality has been maintained.

Patients and Data Collection

The records of all adult patients (≥ 18 years old) with a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* during the study period (January 2013 - June 2015) were analyzed. We included only patients with a diagnosis of pulmonary TB, according to the Brazilian Guidelines for Tuberculosis [3], and a positive culture in spontaneous sputum, induced sputum, or bronchoalveolar lavage. Patients with extrapulmonary TB were excluded from the study. Patients with a positive culture and a negative smear microscopy were classified as SNPT, and patients with a positive culture and a positive smear microscopy were classified as SPPT [4].

The following data were collected from patient records using a standardized data extraction tool: demographic data (sex, age, ethnicity, years of schooling), behavioral data (smoking status, alcohol abuse, injection drug use), and medical

history (clinical form of TB, symptoms at admission, diagnostic methods, presence of comorbidities, prior TB treatment, drug regimen, interval from hospital admission until diagnosis, length of hospital stay, intensive care unit [ICU] admission, duration of mechanical ventilation, and hospitalization outcome [death or discharge]). A current smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime, and at the time of the survey were smoking at least one day a week. A former smoker was defined as reporting smoking at least 100 cigarettes in their lifetime but who, at the time of the survey, did not smoke at all. Never smoked reported having smoked < 100 cigarettes in their lifetime [11]. Alcohol abuse was defined as daily consumption of at least 30 grams (equivalent to a pint and a half of 4% beer) for men and 24 grams (equivalent to a 175 ml glass of wine) for women. An independent physician analyzed the chest X-rays (CXRs) and classified them as typical of TB (the presence of nodular, alveolar, or interstitial infiltrates predominantly affecting the zones above the clavicles or upper zones; the presence of cavitation affecting the upper zones or the apical segment of the lower lobe) or compatible with TB (enlarged hilar nodes, pneumonic lesion, atelectasis, mass lesion, miliary), according to previously described guidelines [12].

Statistical Analysis

Data analysis was performed using SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Data were presented as number of cases, mean \pm standard deviation (SD), or median with interquartile range (IQR). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated or by Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate factors

associated with a diagnosis of SNPT, using selection of factors associated ($p \leq 0.20$) with this diagnosis in univariate analysis or those known to have clinical significance. Stepwise regression models were also examined to evaluate the possible collinearity among the predictors. The predictors selected in the final model were based on both statistical and clinical significance. The goodness of fit of the multiple logistic regression models was assessed using the Hosmer-Lemeshow test. Odds ratios (ORs) and nominal 95% confidence intervals (CIs) were presented. A two-sided p value < 0.05 was considered significant for all analyses. Sample size calculation was based on the prevalence of SNPT in Brazil (24-30%) [5]. Considering the amplitude of the confidence interval of 0.15 and a 95% confidence level, we estimated a sample size of 128 patients.

Results

During the study period, 198 patients met the inclusion criteria [positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* in spontaneous sputum (n=49), induced sputum (n=54), or bronchoalveolar lavage (n=95)] and were included in the analysis. Out of these patients, 69 (34.8%) were smear positive (SPPT) and 129 (65.2%) were smear negative (SNPT). The characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of patients with SNPT and SPPT.

Characteristics	SNPT (n=129)	SPPT (n=69)	p value
Demographic characteristics			
Age [†] (yr), mean ± SD	46.6 ± 17.1	46.0 ± 16.9	0.833
Male sex [‡] , n (%)	74 (57.4)	47 (68.1)	0.185
White ethnicity, n (%)	98 (76.0)	57 (82.6)	0.369
< 8 years of schooling, n (%)	86 (66.7)	42 (60.9)	0.511
Current smokers , n (%)	47 (36.4)	24 (34.8)	0.940
Former smokers [‡] , n (%)	19 (14.7)	16 (23.2)	0.171
Never smokers , n (%)	63 (48.8)	29 (42.0)	0.374
Alcohol abuse , n (%)	33 (25.6)	19 (27.5)	0.898
Drug use , n (%)	32 (24.8)	17 (24.6)	0.999
Symptoms			
Cough [‡] , n (%)	71 (55.0)	54 (78.3)	0.002
Night sweats, n (%)	39 (30.2)	19 (27.5)	0.815
Fever, n (%)	59 (45.7)	37 (53.6)	0.363
Weight loss [‡] , n (%)	69 (53.5)	45 (65.2)	0.150
Dyspnea [‡] , n (%)	35 (27.1)	32 (46.4)	0.010
Hemoptysis [‡] , n (%)	4 (3.1)	9 (13.0)	0.013
Duration of symptoms before admission (days) [§] , median (interquartile range)	30 (18.8-97.5)	30 (20-90)	0.724
Previous TB , n (%)	20 (15.5)	16 (23.2)	0.253
Comorbidities			
HIV positive, n (%)	53 (41.1)	25 (36.2)	0.608
Diabetes mellitus, n (%)	13 (10.1)	5 (7.2)	0.688
Radiographic patterns			
Typical of TB [‡] , n (%)	75 (58.1)	50 (72.5)	0.066
Compatible with TB [‡] , n (%)	54 (41.9)	19 (27.5)	0.083
Inpatient , n (%)	91 (70.5)	56 (81.2)	0.145
ICU stay ^{**} , n (%)	13 (15.3)	13 (23.2)	0.335
Mechanical ventilation ^{**} , n (%)	14 (16.3)	13 (23.2)	0.418
In-hospital mortality ^{**} , n (%)	7 (6.7)	9 (16.4)	0.096
Length of hospital stay (days) ^{**} , median (interquartile range)	20 (10-49)	14.5 (7-26)	0.010

SNPT: smear negative pulmonary tuberculosis; SPPT: smear positive pulmonary tuberculosis; TB: tuberculosis; HIV: human immunodeficiency virus; ICU: intensive care unit.

*Variables included in multivariate analysis.

** Data available only for inpatients (n=91 for SNPT group and n=56 for SPPT group).

§ Data available for 151 patients.

The study subjects had a mean age of 46.6 ± 17.1 years in SNPT group and 46.0 ± 16.9 years in SPPT group ($p=0.833$). There were no statistically significant differences between study groups according to gender, ethnicity, smoking, alcohol abuse, and drug use. Among SNPT there were 53 (41.1%) HIV positive patients, and among SPPT there were 25 (36.2%) HIV positive patients ($p=0.608$).

Cough was the most common symptom in both groups, although it was more frequent in SPPT (54 [78.3%]) than in SNPT (71 [55.0%]) ($p=0.002$). Dyspnea and hemoptysis were also more frequent in patients with SPPT (32 [46.4%] and 9 [13.0%], respectively) than in patients with SNPT (35 [27.1%] and 4 [3.1%], respectively) ($p=0.010$ and $p=0.013$, respectively). The radiographic patterns typical of TB were the most common in both study groups. Patients with SNPT showed a pattern typical of TB less frequently (75 [58.1%]) in comparison with patients with SPPT (50 [72.5%]). However, this difference was not statistically significant in univariate analysis ($p=0.066$). As expected, the median length of hospital stay was higher in SNPT patients (20 days [10-49 days]) than in SPPT patients (14.5 days [7-26 days]) ($p=0.010$).

Logistic regression analysis estimating the ORs of factors associated with a diagnosis of SNPT was conducted. Age, male sex, former smoker, cough, weight loss, dyspnea, hemoptysis, radiographic pattern typical of TB and compatible with TB were the variables included in the multivariate model. The Hosmer-Lemeshow test showed that the multivariate model demonstrated a good fit ($p = 0.684$), and there was no evidence for collinearity among the independent variables. The following variables remained significant in the final multivariate model: no coughing (OR 3.10, 95%CI 1.55-6.19, $p=0.001$) and no radiographic pattern typical of TB (OR 1.95, 95%CI 1.02-3.76, $p=0.045$) (Table 2).

Table 2. Multivariate logistic regression model of risk factors associated with SNPT.

Variable	Unadjusted OR	95% CI	p Value	Adjusted OR	95% CI	p Value
Age, years	0.998	0.981-1.016	0.833	0.994	0.976-1.012	0.507
No coughing	2.068	1.271-3.365	0.002	3.10	1.55-6.19	0.001
No radiographic pattern typical of TB	1.520	0.986-2.345	0.066	1.95	1.02-3.76	0.045

Discussion

In this retrospective study, we demonstrated a high prevalence of SNPT (65.2%) among patients with TB in a tertiary care hospital in a region with high TB and HIV prevalence. In univariate analysis, cough, dyspnea, and hemoptysis were less frequent in SNPT patients in comparison with SPPT patients. In addition, the median length of hospital stay was higher in SNPT patients than in SPPT patients. In a multivariate model, having no cough and no radiographic pattern typical of TB were the characteristics associated with a diagnosis of SNPT.

SNPT is a relevant clinical and public health problem [6,13,14], especially in high HIV prevalence countries, where the number of patients with SNPT is increasing rapidly [15]. We found a very high prevalence of SNPT in our study. Previous investigations showed that the proportion of cases of SNPT ranged from 10% to 61% of all pulmonary TB cases [8,16-19]. Many referral hospitals are confronted with relatively more SNPT cases than the lower level health facilities [20], and this is an important problem in daily medical practice in hospitals. Treating a patient inappropriately may cause side effects such as drug-induced hepatitis [21]. On the other hand, prompt initiation of treatment is vital considering that SNPT patients have worse outcomes and excessive early mortality compared with SPPT patients [22-26]. Therefore, in order to avoid harmful delays in the establishment of a diagnosis, most cases of SNPT are diagnosed on the basis of the clinical presentation and radiological findings [21].

Regarding signs and symptoms, cough, dyspnea, and hemoptysis were less frequent in SNPT patients in comparison with SPPT patients in our study in univariate analysis. In a multivariate analysis, having no cough remained

independently associated with a diagnosis of SNPT. SNPT patients are especially likely to show no or mild respiratory symptoms and systemic manifestations [27]. In a retrospective study [28] based in a chart review of 146 HIV-infected patients, SNPT patients were significantly less likely to present with dyspnea, similarly to our study. Hemoptysis is also less common in these patients and some studies have reported a decreased proportion of patients with cough among SNPT patients [29,30] as we have demonstrated. In a study developed to validate a clinical-radiological score to assess the probability of pulmonary TB in patients suspected of SNPT, productive cough was less frequent in SNPT patients [31]. In another study conducted in Brazil, 551 patients with clinical-radiological suspicion of SNPT were enrolled, and the presence of spontaneous sputum was negatively associated with SNPT [14].

In relation to radiological signs, we found in a multivariate model that having no radiographic pattern typical of TB was statistically associated with a diagnosis of SNPT. Atypical chest x-ray patterns or even normal findings were more frequent in SNPT cases as demonstrated previously by other authors [32,33]. In a study [33] that included all culture-confirmed, pulmonary TB cases reported to the US National TB Surveillance System from 1993 to 2008, SNPT cases were more likely to present atypical radiographic findings. Typical radiological patterns of pulmonary TB reactivation are less often observed in SNPT patients due to the smaller burden of mycobacteria [27], especially in areas with high prevalence of HIV infection. In these settings, clinicians are less likely to find typical radiological signs of pulmonary TB, and the diagnosis of TB is therefore more challenging [34].

Although approximately 40% of our study sample is HIV positive, no statistically significant association was observed between SNPT and HIV infection. In HIV high-prevalence countries, the increase of SNPT is thought to contribute

significantly to delays in TB diagnosis and treatment [34-36]. Additionally, SNPT was originally thought to have a better prognosis compared with SPPT, however the HIV epidemic has led to changes in the presentation of SNPT disease from a slowly progressive disease to one with high mortality rate [37,38]. Previous studies demonstrated that HIV positive patients are more likely to have SNPT than HIV negative ones [6,17,23,39], and this probability increases as immunosuppression increases [34]. Nonetheless, other authors [14,31] have also found no association between HIV infection and SNPT. One of these studies [14] was also conducted in Brazil, including patients with clinical-radiological suspicion of SNPT to develop a prediction model for SNPT for outpatients. HIV infections or AIDS were not among the variables significantly associated with a diagnosis of SNPT.

One of the limitations of this study is that we recruited patients from a single hospital, and the results may thus not apply to other settings. Furthermore, the information obtained retrospectively from chart review may be less complete than data collected prospectively. Also, it would be interesting to build a predictive model and evaluate the utility of the identified clinical features. In addition, we could not demonstrate excess early mortality in SNPT vs SPPT because our sample size was not calculated to identify this difference. Probably a larger sample would be needed to demonstrate it. However, the study was not designed with this purpose. In spite of these concerns, the knowledge of the epidemiological characteristics, clinical presentation, and radiological findings of patients with SNPT is important to define the characteristics that could be used to identify individuals with confirmed SNPT.

In conclusion, we found a very high prevalence of SNPT among patients with TB in a setting with high TB and HIV prevalence. The absence of cough in the presence of other symptoms suggestive of TB, and having no radiographic pattern typical of TB were independent predictors of SNPT. Future prospective studies are

warranted in this setting to create clinical scoring algorithms to help to identify and correctly to treat patients with SNPT.

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2014. Available at: www.who.int.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 2015. Available at: www.saude.gov.br
3. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT et al.: III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol 2009, 35: 1018-1048.
4. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Recommendations for HIV prevalent and resource-constrained settings. 2007. Available at: www.who.int
5. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. 2011. Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2site_31_05_2011.pdf.
6. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P: Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. Lancet 2007, 369: 2042-2049.
7. Macpherson P, Dimairo M, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE et al.: Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. Int J Tuberc Lung Dis 2011, 15: 1390-1396.

8. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de LA, Daley CL et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999, 353: 444-449.
9. Hernandez-Garduno E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM: Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax* 2004, 59: 286-290.
10. Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA, Sebek MM, Verver S, Boeree MJ et al.: Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008, 47: 1135-1142.
11. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic: World Health Organization; 1998. Available at: www.who.int.
12. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1376-1395.
13. Harries AD, Maher D, Nunn P: An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 1998, 76: 651-662.
14. Mello FC, Bastos LG, Soares SL, Rezende VM, Conde MB, Chaisson RE et al.: Predicting smear negative pulmonary tuberculosis with classification

- trees and logistic regression: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2006, 6: 43.
15. Foulds J, O'Brien R: New tools for the diagnosis of tuberculosis: the perspective of developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2: 778-783.
 16. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, Alidjinou K, Wachinou P, Anagonou S et al.: Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011, 15: 67-70.
 17. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, Luo N, Hayes RJ, Pobee JO et al.: Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis* 1993, 74: 191-194.
 18. Harries AD, Nyangulu DS, Kangombe C, Ndalama D, Wirima JJ, Salaniponi FM et al.: The scourge of HIV-related tuberculosis: a cohort study in a district general hospital in Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1997, 91: 771-776.
 19. Long R, Scalcini M, Manfreda J, Jean-Baptiste M, Hershfield E: The impact of HIV on the usefulness of sputum smears for the diagnosis of tuberculosis. *Am J Public Health* 1991, 81: 1326-1328.
 20. Basinga P, Moreira J, Bisoffi Z, Bisig B, Van den Ende J: Why are clinicians reluctant to treat smear-negative tuberculosis? An inquiry about treatment thresholds in Rwanda. *Med Decis Making* 2007, 27: 53-60.
 21. Loh LC, Abdul Samah SZ, Zainudin A, Wong GL, Gan WH, Yusuf WS et al.: Pulmonary disease empirically treated as tuberculosis-a retrospective study of 107 cases. *Med J Malaysia* 2005, 60: 62-70.
 22. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Phiri S, Nyangulu DS, Salaniponi FM, Harries AD et al.: What causes smear-negative pulmonary tuberculosis in Malawi, an area of high HIV seroprevalence? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5: 113-122.

23. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM: Treatment outcome of patients with smear-negative and smear-positive pulmonary tuberculosis in the National Tuberculosis Control Programme, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999, 93: 443-446.
24. Harries AD, Dye C: Tuberculosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2006, 100: 415-431.
25. Henegar C, Behets F, Vanden Driessche K, Tabala M, Bahati E, Bola V et al.: Mortality among tuberculosis patients in the Democratic Republic of Congo. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 1199-1204.
26. Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P: Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS* 1997, 11 Suppl B: S115-S123.
27. Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H et al.: The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis. *Arch Med Res* 2005, 36: 166-170.
28. Palmieri F, Girardi E, Pellicelli AM, Rianda A, Bordi E, Rizzi EB et al.: Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear. *Infection* 2002, 30: 68-74.
29. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, Diro E, Mekonnen F, Ketema D et al.: Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect* 2007, 40: 116-122.
30. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, Alcabes PG, Gourevitch MN, Boiselle PM et al.: Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998, 12: 885-893.

31. Soto A, Solari L, Diaz J, Mantilla A, Matthys F, van der Stuyft P: Validation of a clinical-radiographic score to assess the probability of pulmonary tuberculosis in suspect patients with negative sputum smears. *PLoS One* 2011, 6: e18486.
32. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF: Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest* 2001, 120: 349-355.
33. Shah NS, Cavanaugh JS, Pratt R, Cain KP, Wells C, Laserson K et al.: Epidemiology of smear-negative pulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2008. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012, 16: 1234-1240.
34. Colebunders R, Bastian I: A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4: 97-107.
35. Dimairo M, Macpherson P, Bandason T, Zezai A, Munyati SS, Butterworth AE et al.: The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS One* 2010, 5: e11849.
36. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WD, Omar T, King P, Mbengo T et al.: Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS* 2007, 21: 2043-2050.
37. Hargreaves NJ, Kadzakuanja O, Whitty CJ, Salaniponi FM, Harries AD, Squire SB: 'Smear-negative' pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5: 847-854.
38. Mukadi YD, Maher D, Harries A: Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001, 15: 143-152.

39. Apers L, Wijarajah C, Mutsvangwa J, Chigara N, Mason P, van der Stuyft P:
Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high
HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8: 945-951.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo retrospectivo, demonstramos uma alta prevalência de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa (65,2%) entre os pacientes com tuberculose num hospital terciário numa região com alta prevalência de TB e HIV. Na análise univariada, tosse, dispneia e hemoptise foram menos frequentes nos pacientes com baciloscopia negativa, em comparação com aqueles com TB pulmonar com baciloscopia de escarro positiva. Na análise multivariada, não ter tosse e não apresentar padrão radiológico típico de TB foram características independentemente associadas com o diagnóstico de TB pulmonar com baciloscopia negativa.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com suspeita de tuberculose devem ser, sempre que possível, diagnosticados corretamente para que o início do tratamento da TB possa ocorrer precocemente. Por outro lado, o tratamento daqueles sem doença deve ser evitado, considerando-se os potenciais efeitos adversos das medicações usadas empiricamente. Na ausência de ferramentas diagnósticas rápidas, simples e acuradas para o diagnóstico da TPBN, características clínicas que ocorrem frequentemente são significativas em corroborar o diagnóstico da TPBN, especialmente em áreas com alta prevalência de TB e HIV. Nesse presente trabalho, a ausência de tosse, na presença de outros sintomas e a radiografia de tórax não apresentando nenhum padrão típico foram preditores de TPBN. Futuros estudos prospectivos são necessários nesse cenário para criar algoritmos clínicos que possam auxiliar na identificação e correto tratamento de pacientes com TPBN.